

《原 著》

# <sup>99m</sup>Tc-MAG3 を用いた dynamic SPECT による 移植腎内血流動態の評価 —グラフプロット解析による検討—

赤 平 秀 昭\*

**要旨** <sup>99m</sup>Tc-MAG3 による腎 dynamic SPECT に、4-コンパートメントモデルとグラフプロット解析を応用し、移植腎患者 23 例を対象に腎血流量および尿細管機能の評価を試みた。血清クレアチニン値 (SCr) 別に I 群 7 例、II 群 11 例および III 群 5 例とし、尿細管細胞への移行定数 K3 を腎機能別にみると、SCr レベルからは I>II>III 群の順に有意な差を示し、尿素窒素 (BUN) およびクレアチニンクリアランス (Ccr) とも良好に相関した。腎内移行定数 K1 は I 群と II 群間に有意差ではなく、III 群のみで低下し、SCr、BUN および Ccr と相関したが、相関係数は 0.7 前後で K3 よりも小さく、K1 および K3 は必ずしも平行しないことが判った。腎内分布定数 Vd12 では K3 と類似の傾向がみられた。K1 および K3 を用いて算出した有効腎血漿流量 (ERPF) は、Bubeck 法の tubular extraction rate (TER) と良好な相関を認めた。これらの成績ならびに、病理組織所見等との対比から、K1、K3 および Vd12 は、それぞれ腎内の中枢側、末梢側の血流動態および <sup>99m</sup>Tc-MAG3 の尿細管摂取機能を評価する上で有用な指標と考えられた。

(核医学 33: 1227-1237, 1996)

## I. はじめに

移植腎機能は、拒絶反応や急性尿細管壞死、免疫抑制剤、その他種々の術後合併症により障害されるが、その際に生じる血管病変、間質細胞の増生あるいは尿細管の変性等により、腎血管抵抗や糸球体濾過率あるいは尿細管機能が変化することが知られている。したがって、腎移植患者の病態を把握する上で、腎血行動態および尿細管機能を定量的に評価することの有用性は大きいと考える。

RI トレーサを用いた腎動態シンチグラフィの移植腎機能評価への応用については、これまでいくつか報告がされている<sup>1~5)</sup>。ただし、そのほとんどは、二次元のプラナー測定に基づいており、dynamic SPECT を用いて定量的解析を行った報告は少ない。

先にわれわれは、腎移植患者において尿細管機能を反映するとされる <sup>99m</sup>Tc mercaptoacetyltriglycerine (MAG3) による dynamic SPECT について検討し、Patlak らのグラフプロット解析を応用して得られた有効腎血漿流量 (ERPF) と従来の血中クリアランス法による値との相関性が良好であったことから、この方法の信頼性が確認されたものと推測した<sup>6)</sup>。

そこで今回は、さらに腎血流量と尿細管機能とを分離評価しようと考え、MAG3 による dynamic SPECT について 4-コンパートメントモデルを想

\* 鷹揚郷腎研究所弘前病院放射線科

受付：8年4月1日

最終稿受付：8年9月25日

別刷請求先：青森県弘前市大字小沢字山崎 90

(〒 036)

鷹揚郷腎研究所弘前病院放射線科

赤 平 秀 昭

定とともに、グラフプロット解析を用いて、腎内移行定数および分布定数の算出を試み、それらの移植腎機能評価への応用について検討した。

## II. 対象および方法

### 1. 対 象

対象は、鷹揚郷腎研究所弘前病院において腎移植を受けた 23 例(生体腎移植 22 例、死体腎移植 1 例、男性 19 例、女性 4 例、16~45 歳)で、移植後 10 日~10 年の種々の臨床状態において、MAG3 による腎 dynamic SPECT を施行した。これらにおける基礎免疫抑制剤としては、シクロスボリン(CsA)、プレドニゾロンおよびアザチオプリンが使用され、拒絶反応時にはメチルプレドニゾロンの大量投与が行われた。なお、一部検索において、これらは計測日近傍の血清クレアチニン値(SCr)から、I 群: 1.3 mg/dl 以下 ( $1.1 \pm 0.3$ , 7 例), II 群: 1.4~2.5 mg/dl ( $1.8 \pm 0.3$ , 11 例) および III 群: 2.6 mg/dl 以上 ( $4.8 \pm 2.9$ , 5 例) の 3 群に分けられた。

### 2. データ収集

水 300 ml 飲用 30 分後に、MAG3 555 MBq をボーラス静注し、その後より  $64 \times 64$  マトリックスに心および移植腎(腸骨下)を視野に入れ、単検出器で 1 回転(6 度ステップ、60 方向)30 秒の dynamic SPECT を 15 分間施行した。データ収集中には、東芝 GCA901A 型および低エネルギー高分解能コリメータ、データ処理には TOSBAC new super micro 7 を用いた。

収集データは、9 点スマージング後、Ramp のフィルタで画像再構成処理し、全心および全腎の経時的前額断層像を 30 秒/フレームで 30 フレーム作成し、それぞれに時間スマージングを施した。吸収補正に際しては、再構成した横断像から体輪郭を判定するとともに、Chang 法<sup>8)</sup>を参考にしたが、線減弱係数としては散乱線を考慮した経験値( $\mu=0.1$ )を用いた。次いで、心および腎に関心領域(ROI)を設定して、ボクセル当たりの平均カウントより 15 分間の時間放射能曲線(TAC)を作成し、心の TAC には 2 相性の指数関数の近似

処理し、腎の TAC には 7 点スマージングを施した。また、心の TAC については、再構成像の精度を高めて採血不要な入力関数として利用するために、著者らの既報<sup>6)</sup>に準じて補正を行った。すなわち、全方向からの心および腎の ROI 内における 15 分間の投影データをもとに、1 ピクセル当たりの TAC を作成し、それぞれの積算値を  $H_{Raw}$  および  $K_{Raw}$ 、さらに再構成像の 15 分までの心および腎の TAC の積算値をそれぞれ  $H_{Recon}$  および  $K_{Recon}$  として、次式より症例ごとに補正係数  $\alpha$  を決定し、

$$\frac{K_{Recon}}{H_{Recon} \times \alpha} = \frac{K_{Raw}}{H_{Raw}}$$

これを入力関数  $A(t)$  に乗じた。

### 3. 解析モデルと計算法

MAG3 の腎内動態、すなわちレノグラムにおける血流相および機能相を中心に検討した。解析モデルとしては、まず腎外血管腔コンパートメント(A)と腎コンパートメント(B)の 2 つに大別するとともに、腎コンパートメントはさらに腎内血管腔(B1)、尿細管細胞(B2)および尿細管—腎孟(B3)の 3-コンパートメントからなるとする 4-コンパートメントモデルを想定した(Fig. 1)。すなわち、血流相に続くいわゆる機能相を、尿細管細胞での摂取相と分泌相とに分けた。また、各コンパートメントの各相における MAG3 量を  $A_1(t) \sim A_3(t)$  および  $B_1(t) \sim B_3(t)$  とし、 $K_1$ : 腎外から腎内血管腔への移行定数(ml blood/ml kidney/min)、 $K_2$ : その逆の移行定数(1/min)、 $K_3$ : 尿細管細胞への移行定数(1/min)、 $K_4$ : 血管腔へのシャント率(1/min)、 $K_5$ : 尿細管—腎孟への移行定数(1/min)、 $K_6$ : 尿細管細胞へのシャント率(1/min)とした。腎孟からの排泄相については今回は除外したが、これは腎外血管腔レベルの減少に反映されると考える。

このモデルにおいて、各コンパートメントに関する微分方程式は、

$$\frac{dA(t)}{dt} = K_2 \cdot B_1(t) - K_1 \cdot A(t) \quad (1)$$

$$\frac{dB1(t)}{dt} = K1 \cdot A(t) - (K2 + K3) \cdot B1(t) + K4 \cdot B2(t) \quad (2)$$

$$\frac{dB2(t)}{dt} = K3 \cdot B1(t) - (K4 + K5) \cdot B2(t) + K6 \cdot B3(t) \quad (3)$$

$$\frac{dB3(t)}{dt} = K5 \cdot B2(t) - K6 \cdot B3(t) \quad (4)$$

ここで、血流相では、MAG3 の分布は腎内血管腔まで ( $B2(t)$ ,  $B3(t)$ ,  $K3, K5=0$ ) とみなし、この時の  $A(t)$  を  $A1(t)$  とすると、式②は、

$$\frac{dB1(t)}{dt} = K1 \cdot A1(t) - K2 \cdot B1(t) \quad (5)$$

続く摂取相では、MAG3 は尿細管腔には達しておらず ( $B3(t)$ ,  $K5=0$ )、また腎外および腎内血管腔濃度は動的平衡状態にあるとみなし、この時間帯における  $A(t)$ :  $A2(t)$  をみかけの  $B1(t)$  とすると、③式は、

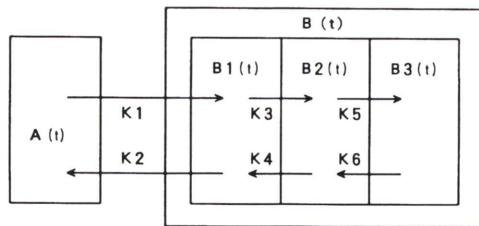
$$\frac{dB2(t)}{dt} = K3 \cdot A2(t) - K4 \cdot B2(t) \quad (6)$$

分泌相においては、尿細管細胞内の MAG3 量  $B2(t)$  は、腎外血管腔コンパートメントからの減少分に相当するはず(厳密には間質および他臓器での分布量の考慮が必要)であるが、尿細管細胞内濃度と腎内(および腎外)血管腔濃度との間にも動的平衡状態が成立していると仮定して、この時間帯における  $A(t)$ :  $A3(t)$  をみかけの  $B2(t)$  として代用すると、④式は

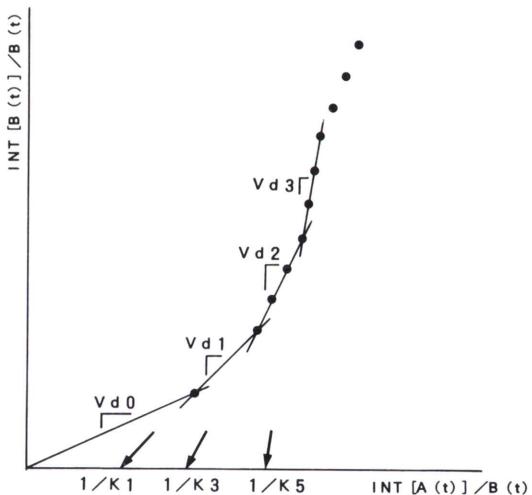
$$\frac{dB3(t)}{dt} = K5 \cdot A3(t) - K6 \cdot B3(t) \quad (7)$$

と表される。すなわち、各相における入力および出力関数には、相当する時間帯の心および腎の TAC が用いられるものとした。

また、腎における MAG3 の分布定数  $Vd$  を、血流相、摂取相および分泌相のそれぞれについて  $Vd1=K1/K2$ ,  $Vd2=K3/K4$  および  $Vd3=K5/K6$  とし、さらに  $Vd12=K1 \cdot K3/K2 \cdot K4$  を腎内分布定数の指標とした。



**Fig. 1** Four-compartment model for renal handling of <sup>99m</sup>Tc-MAG3. In the vascular phase,  $A1(t)$  and  $B1(t)$  mean the extrarenal and the intrarenal vascular compartments, and  $K1$  and  $K2$  correspond to renal influx and outflux rate, respectively. In the uptake phase,  $A2(t)$  and  $B2(t)$  mean the extrarenal vascular and the tubular cell compartments, and  $K3$  and  $K4$  are equal to the tubular transport rate and the counter-transport rate, respectively. In the secretion phase,  $A3(t)$  and  $B3(t)$  are the extrarenal vascular and the tubular and renal pelvis compartments, and  $K5$  and  $K6$  are the transport rate and the counter-transport rate, respectively.  $A1(t)$ ,  $A2(t)$  and  $A3(t)$  are practically substituted by the heart TAC  $A(t)$  during congruous phases.

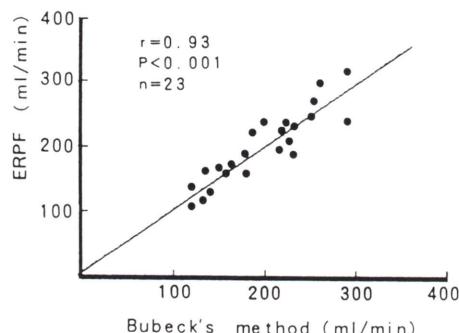


**Fig. 2** Schematic outline of the kinetic analysis using graph plotting method.  $Vd0$ ,  $Vd1$ ,  $Vd2$  and  $Vd3$ , the slopes of the regression lines, are the non-specific, the vascular phase, the uptake phase and the secretion phase distribution volume, respectively. Intrarenal distribution volume ( $Vd12$ ) is given by  $K1/K2 \cdot K3/K4 (=Vd1 \cdot Vd2)$ . The X-intercepts of each regression lines correspond to  $1/K1$ ,  $1/K3$  and  $1/K5$ , respectively.

**Table 1** Comparison of the parameter levels obtained by the Patlak's method and those by the our method

Our method	Patlak's method			
	Ku		Vn	
	r	p<	r	p<
K1	0.80	0.001	—	—
K3	0.95	0.001	—	—
Vd0	—	—	0.74	0.001

n=23, r: correlation coefficient, p: probability



**Fig. 3** Correlationship between effective renal plasma flow calculated by our method and tubular extraction rate by Bubeck's method.

ところで、分泌相方向への移行定数 K1, K3 および K5 を  $K_a$  ( $ml/ml/min$ ), その逆の移行定数 K2, K4 および K6 を  $K_b$  ( $1/min$ ) とすると、式⑤, ⑥および⑦のそれぞれでの異なる時間  $t$  における各相の腎内放射能曲線の変化率  $dB(t)/dt$  は、

$$\frac{dB(t)}{dt} = K_a \cdot A(t) - K_b \cdot B(t) \quad ⑧$$

で表され、これを各相ごとの時間で積分すると、

$$B(t) = K_a \int_{t_1}^{t_2} A(s)ds - K_b \int_{t_1}^{t_2} B(s)ds \quad ⑨$$

両辺を  $B(t)$  で除し、整理すると、

$$\frac{\int_{t_1}^{t_2} B(s)ds}{B(t)} = \frac{K_a}{K_b} \cdot \frac{\int_{t_1}^{t_2} A(s)ds}{B(t)} - \frac{1}{K_b} \quad ⑩$$

これを略記すれば、

$y(t) = \frac{K_a}{K_b} X(t) - \frac{1}{K_b}$  の直線式となる。

ここで、 $\frac{\int_{t_1}^{t_2} B(s)ds}{B(t)}$  を Y 軸、 $\frac{\int_{t_1}^{t_2} A(s)ds}{B(t)}$  を X 軸

としてプロットすると、レノグラム上での血流相、摂取相および分泌相は、回帰直線の傾きが  $Vd_1$ ,  $Vd_2$  および  $Vd_3$  の区間に相当し、したがって各直線の X 切片から  $1/K_1$ ,  $1/K_3$  および  $1/K_5$  が得られる (Fig. 2). なお原点と 0.5 分値を通る直線の傾きを  $Vd_0$  とし、これを非特異的分布定数とみなした。その理由は後述する。

腎のクリアランス推定法については、Crone の血流モデル<sup>9)</sup>に従い、MAG3 の初回循環における腎での透過率を  $E$  とすると、 $K_1$  および  $K_3$  より  $E = 1 - e^{-K_3/K_1}$  となり、ROI 内のクリアランス  $K = K_1 \times E$  で表される。ここで、 $A(t)$  および  $B(t)$  のボクセル当たりの ROI 容積を  $V_1$  ( $ml/blood$ ) および  $Vd_2$  ( $ml/kidney$ ) として補正すると、腎の単位容積当たりの血流量は  $K_1 \times V_1/V_2$  で得られる。また、腎外血管腔容積を全循環血液量 (TBV) とみなし、全腎容積は血流相分布定数と摂取相分布定数の和に逆比例するとして、 $TBV/(K_1/K_2 + K_3/K_4)$  で求められる。さらに、 $E$  およびヘマトクリット (Ht) 補正すると、全腎クリアランスすなわち有効腎血漿流量 ERPF ( $ml/min$ ) は、

$$ERPF = K_1 \times V_1/V_2 \times TBV/(K_1/K_2 + K_3/K_4) \times E \times (1 - Ht)$$

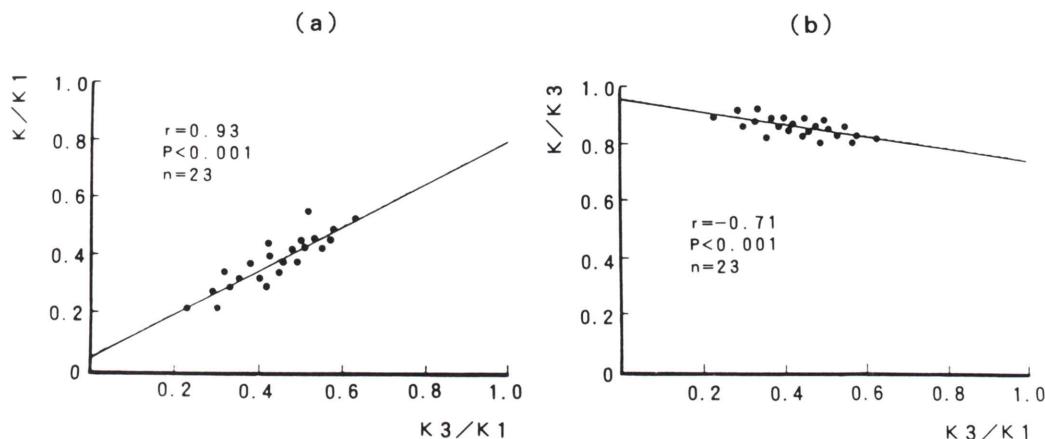
で求められる。なお、TBV については身長および体重補正を行った<sup>10)</sup>。

本法における各パラメータの妥当性、あるいは意義については、既報<sup>6)</sup>の Patlak 法を応用した解析で得られる腎流入速度定数  $K_u$  と非特異的分布容積  $V_n$ 、Bubeck 法<sup>11)</sup>による尿細管抽出率 (TER)、諸種臨床検査値、すなわち SCr、血中尿素窒素 (BUN) およびクレアチニンクリアランス (Ccr)、拒絶反応の指標として用いられている血中乳酸脱水素酵素 (LDH)、尿中フィブリン分解産物 (FDP)、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ

**Table 2** Relationships between the parameters by our method and some laboratory data on renal function

	K1		K3		Vd0		Vd1		Vd2		Vd12	
	r	p<										
log SCr	-0.69	0.001	-0.91	0.001	-0.83	0.001	-0.87	0.001	-0.80	0.001	-0.83	0.001
log BUN	-0.78	0.001	-0.95	0.001	-0.88	0.001	-0.93	0.001	-0.74	0.001	-0.84	0.001
Ccr	0.65	0.001	0.78	0.001	0.64	0.001	0.78	0.001	0.71	0.001	0.74	0.001
LDH	-0.52	0.01	-0.53	0.01	-0.48	0.02	-0.46	0.02	-0.52	0.01	-0.64	0.001
FDP	-0.54	0.01	-0.53	0.01	-0.56	0.01	-0.56	0.01	-0.41	0.05	-0.48	0.02
NAG	-0.41	0.05	-0.41	0.05	-0.40	0.05	-0.47	0.02	-0.48	0.02	-0.52	0.01
Na/K	0.46	0.02	0.52	0.01	0.56	0.01	0.46	0.02	0.40	0.05	0.43	0.05

n=23, r: correlation coefficient, p: probability

**Fig. 4** Effects of (a) K1 and (b) K3 levels on clearance K.

(NAG) およびナトリウムーカリウム比 (Na/K) との相関性、さらに腎生検組織の病理学的所見との対比から検討した。統計学的検定は student's t テストで行い、p<0.05 を有意とした。

### III. 結 果

#### 1. 各パラメータと諸因子との関連性

##### a. Ku および Vn との相関性ならびに ERPF と TER との相関性 (Table 1, Fig. 3)

本法による各パラメータと、Patlak らのグラフプロット解析法を応用して得られた腎流入速度定数 Ku および非特異的分布容積 Vn との相関性について検討したところ、Ku と K3 との間に  $r=0.95$  ( $p<0.001$ ) の良好な正の相関性、Vn と Vd0 との間にも  $r=0.74$  ( $p<0.001$ ) の比較的良好な正

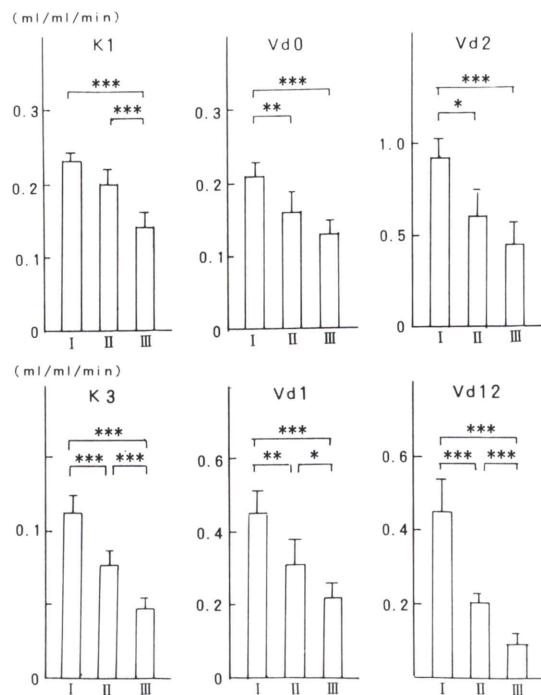
の相関性が認められた (Table 1)。また、ERPF と Bubeck 法による TER とは、 $r=0.93$  ( $p<0.001$ ) の良好な相関性を示した (Fig. 3)。

##### b. 諸種臨床検査値との相関性 (Table 2)

本法で求められたパラメータは、いずれも log SCr および log BUN とそれぞれ  $r=-0.69 \sim -0.91$  および  $r=-0.74 \sim -0.95$  (ともに  $p<0.001$ ) と良好に負に相関し、Ccr とも  $r=0.64 \sim 0.78$  ( $p<0.001$ ) の比較的良好な正の相関性を示した。また、拒絶反応指標との比較では、Vd12 と LDH との間に  $r=-0.64$  ( $p<0.001$ ) の負の相関性がみられ、他の指標についても  $r=0.40 \sim 0.56$  ( $p<0.05 \sim p<0.01$ ) 程度の一応の相関性がみられた。

##### c. K に対する K1 および K3 の影響 (Fig. 4)

K3/K1 比が、K に及ぼす影響について検討す



**Fig. 5** The parameters obtained from the renal transplant recipients. I:  $\text{SCr} \leq 1.3 \text{ mg/dl}$  ( $n=7$ ), II:  $1.4 \leq \text{SCr} \leq 2.5 \text{ mg/dl}$  ( $n=11$ ), III:  $\text{SCr} \geq 2.6 \text{ mg/dl}$  ( $n=5$ ).  
\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ .

る目的で相関性をみたところ、 $K_3/K_1$  が大きくなるにつれて  $K$  は  $K_1$  に近似することが判った (Fig. 4a). 逆に、その比が小さくなると  $K_3$  に近く傾向が示された (Fig. 4b).

## 2. SCr レベルからみた各パラメータ値

(Fig. 5)

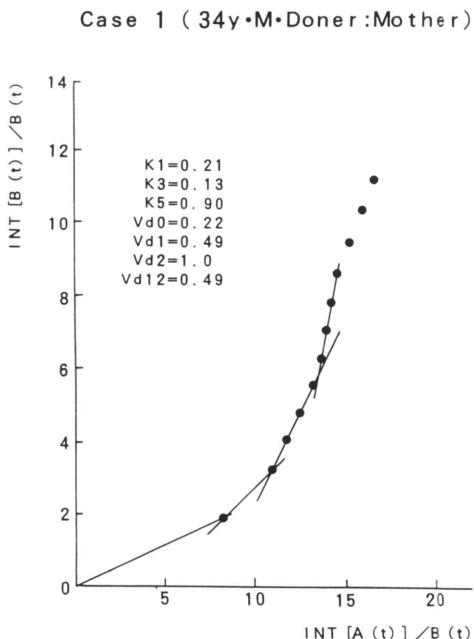
移行定数については、 $K_1$  は I および II 群に比較して III 群で明らかに低値であり、 $K_3$  は  $I > II > III$  群の順に低値となっていた。分布定数に関しても、4種のいずれについても類似の傾向がみられたが、特に  $Vd_{12}$  で差が顕著であった。

## 3. 症例呈示

### a. 腎機能良好例 (Fig. 6)

症例 1：LD43, 34 歳、男性、ドナー母

腎移植後 1か月目 ( $\text{SCr} 1.0 \text{ mg/dl}$ ,  $\text{BUN} 12 \text{ mg/dl}$  および  $\text{Cr} 70 \text{ ml/min}$ ) における成績である。 $K_1$  および  $K_3$  は  $0.21$  および  $0.13 (\text{ml/ml/min})$ , ERPF は



**Fig. 6** The parameters in a renal transplant recipient with stable allograft function. Effective renal plasma flow (ERPF) was estimated  $245 \text{ ml/min}$ .

$245 \text{ ml/min}$  と算出された。

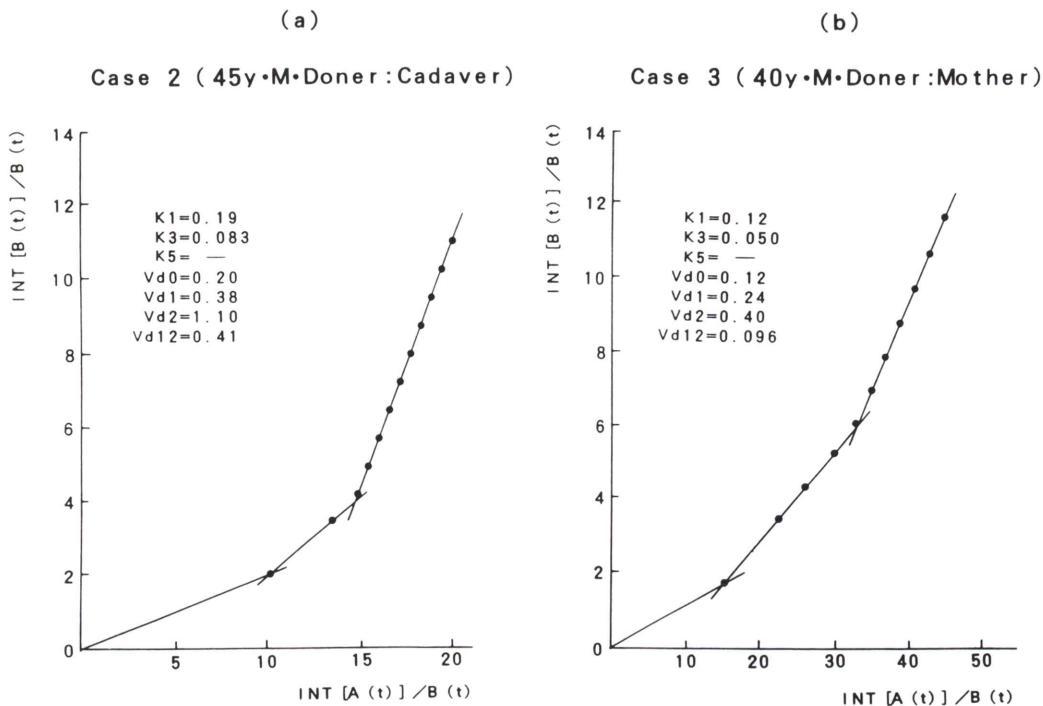
### b. 慢性拒絶反応例 (Fig. 7)

症例 2：CD9, 45 歳、男性

腎移植後 8 年目の症例で、 $\text{SCr}$  が  $1.2 \text{ mg/dl}$ ,  $\text{BUN}$  は  $20 \text{ mg/dl}$  付近で推移していたが、糖尿病および副甲状腺機能亢進症の精査のため入院した際の成績である。腎生検組織の病理学的所見は、ごく軽度の慢性移植腎症 (Banff 分類<sup>12)</sup> : Grade I) であった。 $K_1$  および  $K_3$  は  $0.19$  および  $0.083 (\text{ml}/\text{ml}/\text{min})$  で、 $K_3$  が低下しており、ERPF も  $210 (\text{ml}/\text{min})$  と軽度低下していた。 $K_5$  および  $K_6$  は算定できなかった。

症例 3：LD23, 40 歳、男性、ドナー母

腎移植 7 年目の症例で、 $\text{SCr}$  が約  $1 \text{ mg/dl}$  上昇して  $5.5 \text{ mg/dl}$ ,  $\text{BUN} 90 \text{ mg/dl}$  となった時期における成績で、腎生検では高度の慢性移植腎症 (Banff 分類 : Grade III) であった。 $K_1$  および  $K_3$  は  $0.12$  および  $0.050 (\text{ml}/\text{ml}/\text{min})$ , ERPF は  $140 \text{ ml}/\text{min}$  と明らかに低値であった。本例でも  $K_5$  およ



**Fig. 7** Cases under chronic rejection. (a) Although his SCr remained around 1.2 mg/dl, histopathological findings revealed mild chronic rejection (Grade I). K3 decreased slightly, K5 and K6 were not able to determine. ERPF was 210 ml/min. (b) A recipient under severe chronic rejection (Grade III). K1, K3 and Vd12 were markedly reduced, and K5 and K6 could not determine. ERPF was 140 ml/min.

び K6 は算定できず、この傾向は特に III 群の症例に特徴的であった。

#### c. CsA 腎障害および水腎症 (Fig. 8)

症例 4：LD42, 31 歳、女性、ドナー母

腎移植直後より 10 日間、CsA トラフレベルが 280 ng/ml 以上、SCr は 8~10 mg/dl で経過し、腎生検にて急性 CsA 腎障害と診断された症例である。K1 および K3 は 0.14 および 0.055 (ml/ml/min) と症例 3 に類似していたが、Vd12 が 0.204 と高値を示した。

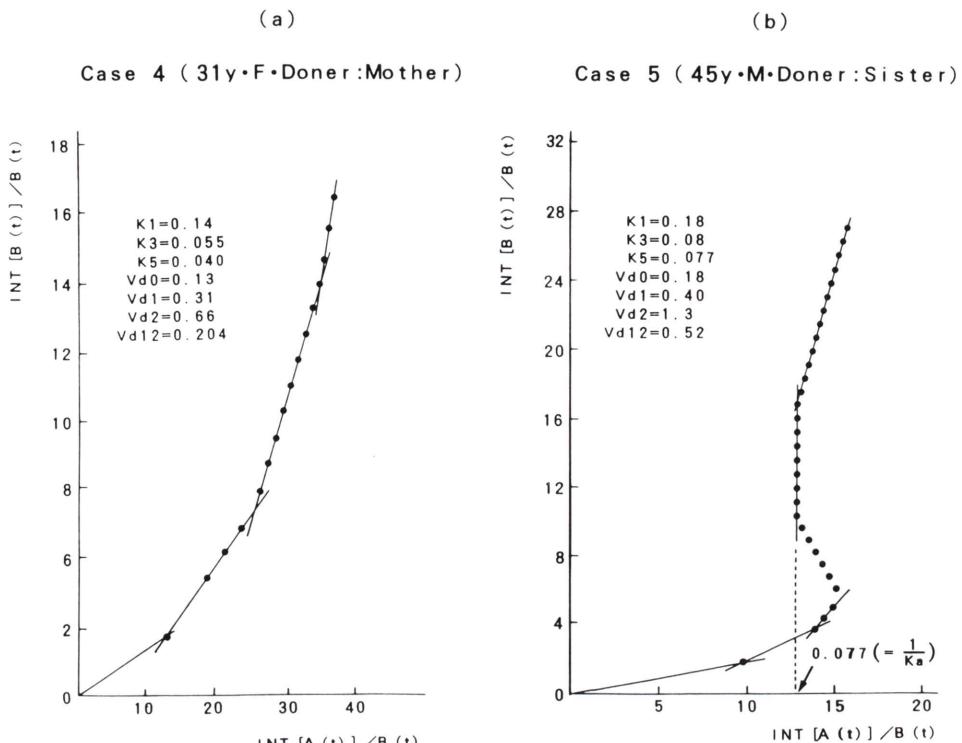
症例 5：LD8, 45 歳、男性、ドナー妹

腎移植後 10 年目の症例で、SCr 1.4 mg/dl、BUN 16 mg/dl および Ccr 55 ml/min 前後で経過していたが、一時的に尿管狭窄を認めた時期での成績である。静注 4 分頃より  $1/K_a$  が 0.077 (ml/ml/min) で集積する垂直回帰線と、これに連続して右下方

にシフトする特異なパターンがみられた。

## IV. 考 察

移植腎の血流量および尿細管機能を、腎動態シンチグラフィを用いて定量的に評価するための解析法として、二次元のプラナー測定によるさまざまな指標が考案され、その有用性が報告されている<sup>13~15</sup>。しかしながら、この両者を同時に評価する解析法は、検索した範囲では見当たらず、また dynamic SPECT を用いた報告もごく少数のようである<sup>16,17</sup>。今回の検索の特徴は、分泌部位が近位尿細管とされている MAG3 を dynamic SPECT に応用するとともに、これを 4-コンパートメントモデルとグラフプロット法を用いて解析し、腎血行動態の指標としての移行定数および分布定数を求めたこと、得られた移行定数 K1 および K3 から



**Fig. 8** Case with other complications. (a) A recipient with cyclosporine A nephropathy. The levels of most parameters were close to those of chronic rejection, except for  $K_5$  and  $K_6$ . (b) A recipient with hydronephrosis. A vertical regression line with X-intercept = 0.077 ( $=-\frac{1}{K_s}$ ) was observed since about 4 minutes after injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3.

近位尿細管機能の指標としての ERPF を算出したこと、および入力関数を採血不要としたことである。

モデル式のグラフプロット法による解析は微分方程式を直接積分することにより、独立変数となる線形式で表すことができる点で、通常用いられる非線形最小2乗法による解析に比較し、簡便であるのみならず、独立変数を変形する手法から動態モデルにより適合した解析が可能と考える。この場合、Patlak らの両辺を入力関数で除する方法<sup>18)</sup>、横井らの入力関数積分値で除する方法<sup>19)</sup>およびLogan らの出力関数で除する方法<sup>20)</sup>などがあり、それぞれに特徴がある。すなわち、Patlak らの方法で得られるパラメータは、SCr および BUN と良好な相関性を示すが、われわれがもう一つの目標とした血流相に関する移行定数  $K_1$  の算出は

できない。横井らの方法では、直線近似が 2.5~3 min より始まることから、静注後早期 (0.5~3.0 min) のデータ解析には不適当であった。この点では、Logan らの出力関数で除し graphical analysis を行う手法は応用しうると考えた。その結果、①早期から直線近似すること、②レノグラム (出力関数) の血流相、摂取相および分泌相の 3 相が、順次グラフプロット上の直線回帰に相当すること、③独立したパラメータの設定が可能であること、などの利点が得られた。

クリアランスに関してであるが、MAG3 は腎内で Crone の組織血流モデルに従うとし、透過率は  $E = 1 - e^{-PSF}$  で表されるとして、腎外から腎内血管腔への移行定数  $K_1$  は血流速度  $F$ 、尿細管細胞での移行定数  $K_3$  は透過比例定数  $PS$  に相当するとみなされ、腎クリアランスは  $K_1 \times (1 - e^{-K_3 K_1})$

と表される。この式によれば  $K3/K1$  が 1 に近いほど腎血流量に近似するはずであり、この点については Fig. 4 で証明された。さらに、これに基づき算出された ERPF は、Bubeck 法による TER と良好な相関を示した (Fig. 3)。このほか、本法と Patlak 法による解析値との間にも相関が認められ (Table 1)，これらのことから本モデルの妥当性は支持されるものと考えた。

このようにして得られた成績のうち、まず尿細管機能の指標としての  $K3$  を腎機能別にみると、SCr レベルからは I>II>III 群の順に有意の差が示され、BUN および Ccr とも良好に相関した。一方、腎血流量の指標とした  $K1$  については、I-II 群間に有意差はなく、III 群のみで低下していた。また、SCr, BUN および Ccr と相関はしたが、相関係数は 0.7 前後で  $K3$  よりも小さく、 $K1$  および  $K3$  は必ずしも平行しないことが判った。今回、いわゆる早期急性拒絶反応例は経験されなかったが、SCr が 1.2 mg/dl と一見正常域にあった症例 2において、 $K3$  のみが明らかに低値という成績が示され、本法の有用性が示唆された。この例の腎生検組織像をみると、輸入動脈に糖尿病性の軽度の肥厚はあるも、糸球体および弓状～小葉間動脈に異常を認めず、尿細管の軽度萎縮と間質の一部に細胞浸潤および線維化を認めるごく軽度の慢性拒絶反応 (Banff 分類: Grade I) であった。この所見と今回の成績を対比考察すると、尿細管の軽度損傷に間質の浮腫等による末梢循環の軽度障害が加わり、そのために  $K3$  が低値となつた可能性が推測された。また、高度の慢性拒絶反応症例 3 では、 $K1$  および  $K3$  が共に低値で、組織学的には尿細管および間質のみならず、血管および糸球体にも中～高度の変化が認められた。これらのことと合わせ考えると、 $K1$  および  $K3$  はそれぞれ腎の中核側および末梢側血流動態の指標となるようにも思われた。さらに、分布定数  $Vd$  は平衡状態における MAG3 の腎組織との親和性、すなわち腎での摂取能を反映するとみなされた。症例 2 および 3 の共通点として、 $K5$  および  $K6$  の算定不能があり、これは特に III 群の症例に

多くみられた。ただし、今回早期急性拒絶反応例を経験していないので、それが慢性拒絶反応に特異的なのか否かは不明で、今後の課題としたい。

次に、症例 3 と CsA 腎障害の症例 4 を比較してみると、 $K1$  および  $K3$  に差を認めなかっただしかし、症例 4 の  $Vd12$  は、症例 3 および 1 の中間レベルであったことから、シャント血流率は症例 3 よりも小さいことが推測され、鑑別の指標となるようにも思われた。しかし、症例 2 の値は症例 1 に近似していたこと、および早期急性拒絶反応例での成績が得られていないことから、この点についてもなお検討が必要と考えている。

閉塞性尿路疾患については、先にわれわれは、Rutland 法での解析を試み、水腎症の程度の推測が可能であることを報告したが<sup>20)</sup>、その数量化はできなかった。しかし、今回の検討では、Fig. 8b に示したごとく特異なパターンが 3 症例にみられたが、この場合の X 軸に直行する回帰直線は  $Vd3$  と考えられた。ここで、 $Kb=0$  は腎孟からの移動のない状態を示し、一方  $Ka$  は、腎孟への流入の程度に関する定数とみなされることから、 $1/Ka$  は水腎症の程度を反映すると考えられた。

ところで、本法でのデータ処理に関する問題点の 1 つに、入力関数の補正があった。それは、採血不要という利点の一方で、データ収集時における心の放射活性は変動が大きく、他方腎の放射活性は機能相での集積があるために、再構成像が過小あるいは過大評価される可能性があるからである。そこで、再構成像におけるカウント数を時間分解能のよい投影データで補正しようと考え、前述の計算式に基づき、症例ごとに補正係数  $\alpha$  を算出した。その信頼性については既報に示したが<sup>6)</sup>、スライス厚による変動係数は 2.0%，腎と心の ROI 比の影響についても 3.6% 程度で、異なる測定者間での再現性も良好であった。

また、記述のごとく、本法で得られたパラメータと他法による測定値あるいは生化学検査値との相関性から、本法の妥当性を推測したが、モデル設定および解析法についてはいくつかの仮定があった。これらの理論的な裏付けに関してはさら

に検討すべきと考えている。

### V. 結 語

$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 による腎 dynamic SPECT に、4-コンパートメントモデルとグラフプロット解析を応用し、腎移植患者の腎血流量および尿細管機能の評価を試みた。血流相および摂取相から得られた移行定数  $K_1$  および  $K_3$  と腎内全分布定数  $Vd12$  は、腎機能に応じて変化し、 $\text{SCr}$ ,  $\text{BUN}$  および  $\text{Cr}$  と良好な正または負の相関性を示した。 $K_1$  および  $K_3$  を用いて算出した ERPF は、Bubeck 法の TER と良好な相関を認めた。病理組織所見等との対比から、 $K_1$  および  $K_3$  はそれぞれ腎内の中枢側および末梢側の血流動態と関連し、 $Vd12$  は主として MAG3 の尿細管摂取機能を反映すると思われた。軽度の慢性拒絶反応例では  $K_3$  の低下、高度の慢性拒絶反応例および CsA 腎障害例では  $K_1$ ,  $K_3$  および  $Vd12$  の低下が認められた。尿路閉塞性疾患例での成績から、グラフプロット上の  $K_b=0$  における  $1/K_a$  が水腎症の程度の指標とみなされた。慢性拒絶反応例では、 $K_5$  および  $K_6$  の算定が不可能であった。これらの成績から、 $K_1$ ,  $K_3$  および  $Vd12$  は、移植腎の血流および尿細管機能を評価する上で有用な指標と考えられた。

謝辞：本研究に際し、諸事便宜を図り下さいました当財団理事長舟生富寿先生、ならびに直接ご指導いただきました当財団腎研究所所長二川原和男先生に深謝いたします。さらに腎研究所コンピュータ室佐藤一人技師および羽場陽子氏のご協力に心から感謝いたします。

### 文 献

- 1) Lear JL, Raff U, Jain R, Horgan JG: Quantitative measurement of renal perfusion following transplant surgery. *J Nucl Med* **29**: 1651–1661, 1988
- 2) Fraile M, Castell J, Buxeda M, Cuartero A, Cantarell C, Domenech-Torne FM: Transplant renography:  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA versus  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 a preliminary note. *Eur J Nucl Med* **15**: 776–779, 1989
- 3) 小泉 潔, 内山 曜, 荒木 力, 田辺信明, 山田 豊, 上野 精: 腎移植術後合併症の腎シンチグラフィ所見. 臨床放射線 **34**: 1423–1432, 1989
- 4) Taylor A Jr, Ziffer JA, Eshima D: Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 and  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in renal transplanted patients with impaired renal function. *Clin Nucl Med* **15**: 317–378, 1990
- 5) Dubovsky EV, Russell CD, Erbas B: Radionuclide evaluation of renal transplants. *Sem Nucl Med* **25**: 49–59, 1995
- 6) 赤平秀昭, 白川浩恵, 下山藩次郎, 對馬 恵, 有馬秀男, 二川原和男, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 を用いた dynamic SPECT による腎血漿流量測定および移植腎機能の局所的評価の試み. 核医学技術 **15**: 2–9, 1995
- 7) Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, et al: Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [ $N-^{11}\text{C}$ -methyl]-(-)-Cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* **10**: 740–747, 1990
- 8) Chang LT: A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography IEEE trans. Nucl Sci **NS-25**: 638–643, 1978
- 9) Crone C: The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the indicator diffusion method. *Acta Physiol Scand* **58**: 292–305, 1963
- 10) 藤田達士: 循環血流量. 呼吸と循環 **18**: 13–24, 1970
- 11) Bubeck B, Piepenbrunn R, Frethe U, Ehrig B, Hahn K: A new principle to normalize plasma concentrations allowing single-sample clearance determinations in both children and adults. *Eur J Nucl Med* **19**: 511–516, 1992
- 12) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kid Int* **44**: 411–422, 1993
- 13) Hayes M, Moore TG: Early detection of canine renal allograft rejection by reduction in the scan bladder/kidney isotope intensity ratio. *Surgery* **71**: 60–65, 1972
- 14) Hilson AJW, Maisey MN, Brown CB, Ogg CS, Bewick M: Dynamic renal transplant imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA(Sn) supplemented by a transplant perfusion index in the management of renal transplants. *J Nucl Med* **19**: 994–1000, 1978
- 15) 林 郁子: 移植腎における  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA を用いた radioisotope (RI) deconvolution analysis の有用性. 核医学 **26**: 1193–1197, 1989
- 16) 前田寿登, 大井 牧, 中川 毅, 寺田尚弘, 竹田 寛, 山口信夫:  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA による腎の deconvolu-

- tion analysis および 3 次元的 functional imaging. 映像情報 **19**: 540–545, 1987
- 17) 守谷悦男: 腎臓 <sup>99m</sup>Tc-MAG3 による腎 SPECT. Innervision **10**: 42–46, 1995
- 18) Patlak CS, Blasberg RG: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab **3**: 1–7, 1983
- 19) 横井孝司, 飯田秀博, 菅野 嶽: ダイナミック SPECT と N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine を用いた局所血流量および分配定数の新しい解析法——グラフプロット法による量化試み——. 核医学 **28**: 791–796, 1991
- 20) 赤平秀昭, 小長井治恵, 下山藩次郎, 有馬秀男, 森田 秀, 二川原和男, 他: <sup>99m</sup>Tc-DTPA による dynamic ECT への Rutland 法の応用——移植腎機能の局所的評価——. 核医学技術 **13**: 133–140, 1993

## Summary

### Evaluation of Renal Allograft Dysfunction Employing Dynamic SPECT with <sup>99m</sup>Tc-MAG3 and Graph Plot Analysis

Hideaki AKAHIRA

Department of Radiology, Oyokyo Kidney Research Institute, Hirosaki Hospital

To estimate renal blood flow and tubular function in transplanted kidneys, we applied the 4 compartments model and the graphic analysis method to <sup>99m</sup>Tc-MAG3 dynamic SPECT and calculated some parameters, i.e. K1 (renal influx rate constant), K3 (tubular transporting rate constant), Vd12 (intrarenal distribution volume), and others. Twenty-three renal transplant recipients were examined and divided into following 3 groups according to their serum creatinine levels (SCr); Group I: less than 1.3 mg/dl ( $1.1 \pm 0.3$ , n=7), Group II: 1.4–2.5 mg/dl ( $1.8 \pm 0.3$ , n=11), and Group III more than 2.6 mg/dl ( $3.9 \pm 0.9$ , n=5). The K3 value became lower in the order of Group I>II>III, and well correlated with blood urea nitrogen (BUN,  $r = -0.95$ ,  $p < 0.001$ ) and creatinine clearance (Ccr,  $r = 0.78$ ,  $p < 0.001$ ).

The K1 value reduced markedly in Group III despite of no difference between Group I and II. Although the K1 value also correlated with SCr, BUN and Ccr, correlation coefficients were smaller than those with the K3. Effective renal plasma flow derived from K1 and K3 showed a good correlation with the tubular extraction rate by Bubeck's method. From these results and clinical conditions including histopathological findings, it is suggested that K1, K3 and Vd12 are useful parameters of renal central arterial blood flow, renal peripheral arteriolar blood flow and renal <sup>99m</sup>Tc-MAG3 uptake function, respectively.

**Key words:** <sup>99m</sup>Tc-mercaptoacetyltriglycine (<sup>99m</sup>Tc-MAG3), Dynamic SPECT, Compartment model, Graphic analysis, Renal allograft dysfunction.